

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成31年2月28日(2019.2.28)

【公表番号】特表2018-505163(P2018-505163A)

【公表日】平成30年2月22日(2018.2.22)

【年通号数】公開・登録公報2018-007

【出願番号】特願2017-538332(P2017-538332)

【国際特許分類】

C 07 C 323/16 (2006.01)  
A 61 P 11/00 (2006.01)  
A 61 P 11/06 (2006.01)  
A 61 P 11/02 (2006.01)  
A 61 P 15/02 (2006.01)  
A 61 P 27/02 (2006.01)  
A 61 P 1/00 (2006.01)  
A 61 P 17/16 (2006.01)  
A 61 P 1/04 (2006.01)  
A 61 P 1/02 (2006.01)  
A 61 P 27/16 (2006.01)  
A 61 P 11/10 (2006.01)  
A 61 P 1/10 (2006.01)  
A 61 P 27/14 (2006.01)  
A 61 P 31/22 (2006.01)  
A 61 P 31/04 (2006.01)  
C 07 D 241/18 (2006.01)  
C 07 D 495/04 (2006.01)  
C 07 D 241/40 (2006.01)  
C 07 D 241/10 (2006.01)  
C 07 D 307/56 (2006.01)  
A 61 K 31/4188 (2006.01)  
A 61 K 31/4965 (2006.01)  
A 61 K 31/341 (2006.01)  
A 61 K 31/095 (2006.01)  
A 61 K 47/26 (2006.01)  
A 61 K 9/12 (2006.01)  
A 61 K 45/00 (2006.01)  
A 61 K 31/498 (2006.01)  
A 61 P 39/06 (2006.01)  
A 61 K 31/135 (2006.01)  
C 07 C 327/12 (2006.01)

【F I】

C 07 C 323/16  
A 61 P 11/00  
A 61 P 11/06  
A 61 P 11/02  
A 61 P 15/02  
A 61 P 27/02  
A 61 P 1/00  
A 61 P 17/16

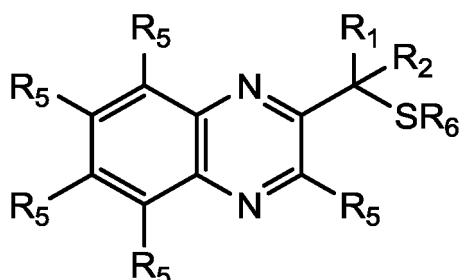
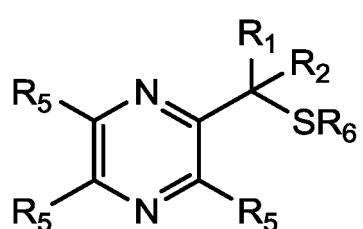
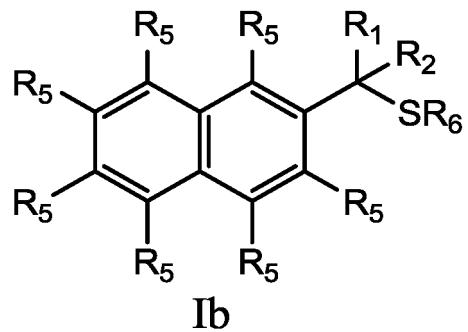
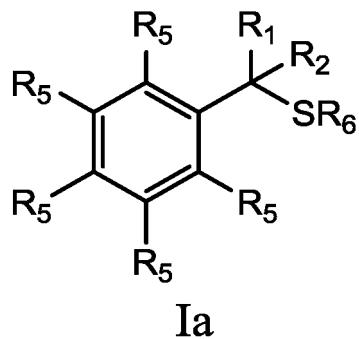
A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	1/02
A 6 1 P	27/16
A 6 1 P	11/10
A 6 1 P	1/10
A 6 1 P	27/14
A 6 1 P	31/22
A 6 1 P	31/04
C 0 7 D	241/18
C 0 7 D	495/04
C 0 7 D	241/40
C 0 7 D	241/10
C 0 7 D	307/56
A 6 1 K	31/4188
A 6 1 K	31/4965
A 6 1 K	31/341
A 6 1 K	31/095
A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	9/12
A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/498
A 6 1 P	39/06
A 6 1 K	31/135
C 0 7 C	327/12

1 0 3

**【手続補正書】****【提出日】**平成31年1月17日(2019.1.17)**【手続補正1】****【補正対象書類名】**特許請求の範囲**【補正対象項目名】**全文**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項1】**

式(Ia)-(Id)：

【化1】



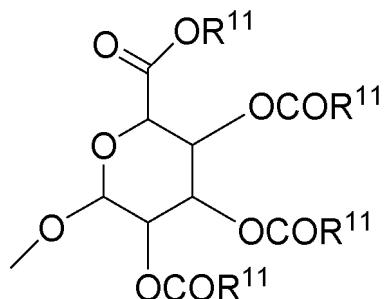
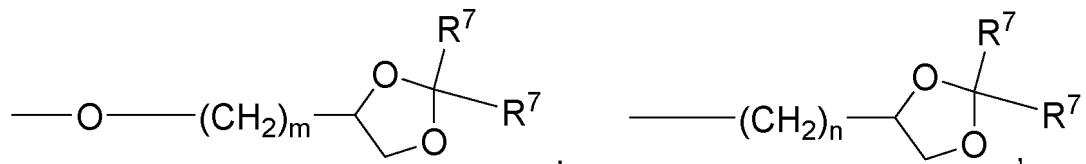
(式中、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、水素、低級アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル-低級アルキル、フェニル、(フェニル)-低級アルキル、(ハロフェニル)-低級アルキル、((低級アルキル)フェニル)-低級アルキル、((低級アルコキシ)フェニル)-低級アルキル、(ナフチル)-低級アルキル、又は(ピリジル)-低級アルキルであり；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシル-低級アルキル、フェニル、(フェニル)-低級アルキル、(ハロフェニル)-低級アルキル、((低級アルキル)フェニル)-低級アルキル、((低級アルコキシ)フェニル)-低級アルキル、(ナフチル)-低級アルキル、又は(ピリジル)-低級アルキルであり；

各R<sup>5</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキル、非置換又は置換フェニル、低級アルキル-チオ、フェニル-低級アルキル-チオ、低級アルキル-スルホニル、又はフェニル-低級アルキル-スルホニル、OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sup>8</sup>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sup>8</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOR<sup>8</sup>)(CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(CHOR<sup>8</sup>)(CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-R<sup>8</sup>、-O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-R<sup>8</sup>、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>、-O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(Z)<sub>g</sub>-R<sup>7</sup>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(Z)<sub>g</sub>-R<sup>7</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>10</sup>-CH<sub>2</sub>(CHOR<sup>8</sup>)(CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>10</sup>-CH<sub>2</sub>(CHOR<sup>8</sup>)(CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-OSO<sub>3</sub>H、-O-グルクロニド、-O-グルコース、

【化2】



- 連結 - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C A P、 - 連結 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (CHOR<sup>8</sup>) (CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub> - C A P、 - 連結 - (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub> - CH<sub>2</sub> - C A P、 - 連結 - (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub> - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - C A P、 - 連結 - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - (Z)<sub>g</sub> - C A P、 - 連結 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (Z)<sub>g</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C A P、 - 連結 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - NR<sup>1</sup><sup>3</sup> - CH<sub>2</sub> (CHOR<sup>8</sup>) (CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub> - C A P、 - 連結 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - (CHOR<sup>8</sup>)<sub>m</sub> CH<sub>2</sub> - NR<sup>1</sup><sup>3</sup> - (Z)<sub>g</sub> - C A P、 - 連結 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NR<sup>1</sup><sup>3</sup> - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> (CHOR<sup>8</sup>)<sub>n</sub> CH<sub>2</sub> NR<sup>1</sup><sup>3</sup> - (Z)<sub>g</sub> - C A P、 - 連結 - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - (Z)<sub>g</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C A P、 - 連結 - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - NH - C(=O) - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C A P、 - 連結 - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C(=O) NR<sup>1</sup><sup>3</sup> - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C A P、 - 連結 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - (Z)<sub>g</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - (Z)<sub>g</sub> - C A P、 又は - 連結 - Z<sub>g</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - Het - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C A P であり、

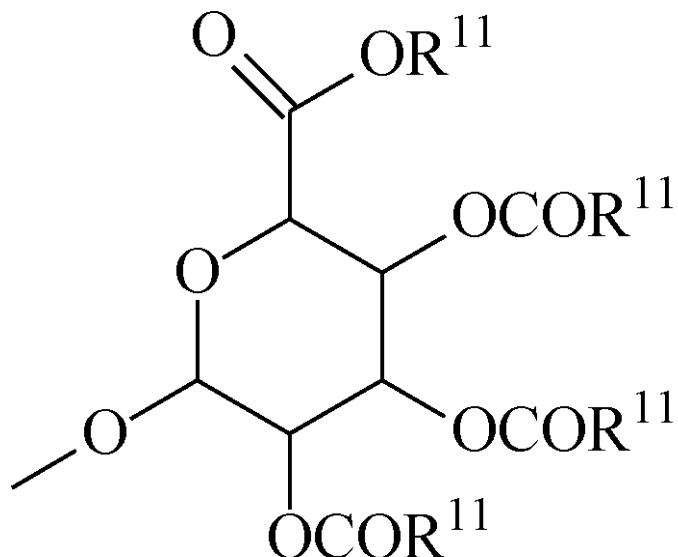
ただし、少なくとも1つのR<sup>5</sup>基は、少なくとも1つの塩基性窒素を含有し；

各R<sup>6</sup>は、独立して、水素、-C(=O)-R<sup>7</sup>、又は天然立体配置のアミノアシリルであり；

各R<sup>7</sup>は、独立して、水素、低級アルキル、フェニル、置換フェニル、低級アルキルフェニル、-CH<sub>2</sub>(CHOR<sup>8</sup>)<sub>m</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>；2-フリル又は3-フリルであり；

各R<sup>8</sup>は、独立して、水素、低級アルキル、低級アルキルフェニル、-C(=O)-R<sup>1</sup>、グルクロニド、2-テトラヒドロピラニル、又は

【化3】



であり；

各  $R^9$  は、独立して、 $-CO_2R^7$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CON(R^{13})_2$ 、 $-SO_2CH_2R^{13}$ 、又は $-C(=O)R^{13}$ であり；

各  $R^{10}$  は、独立して、 $-H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^9$ 、 $-C(=O)R^7$ 、又は $-CH_2-(CHOH)_n-CH_2OH$ であり；

各  $Z$  は、独立して、 $-CHOH$ 、 $-C(=O)$ 、 $-CHNR^7R^{10}$ 、 $-C=NR^{10}$ 、 $-NR^{10}$ 、 $-CH_2$ 、 $-CHNR^{13}R^{13}$ 、 $-C=NR^{13}$ 、 $-NR^{13}$ 、 $-CO_2H$ であり；

各  $R^{11}$  は、独立して、水素、低級アルキル、フェニル低級アルキル又は置換フェニル低級アルキルであり；

各  $R^{13}$  は、独立して、水素、低級アルキル、フェニル、置換フェニル又は $-CH_2(CHOR^8)_m-CH_2OR^8$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^9$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-CH_2-(CHOH)_n-CH_2OH$ 、 $-CH_2_m-NR^{10}$ 、 $-CH_2_m-NR^7R^7$ 、 $-CH_2_m-NR^{11}R^{11}$ 、 $-CH_2_m-NR^{11}R^{11}R^{11}$ 、 $-CH_2_m-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mNR^7R^{10}$ 、 $-CH_2_m-NR^{11}R^{11}R^{11}$ 、 $-CH_2_m-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mNR^7R^{10}$ 、 $-CH_2_m-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mNR^{11}R^{11}R^{11}$ 、 $-CH_2_m-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mNR^7R^7$ であり；

各  $g$  は、独立して、1～6 の整数であり；

各  $m$  は、独立して、1～7 の整数であり；

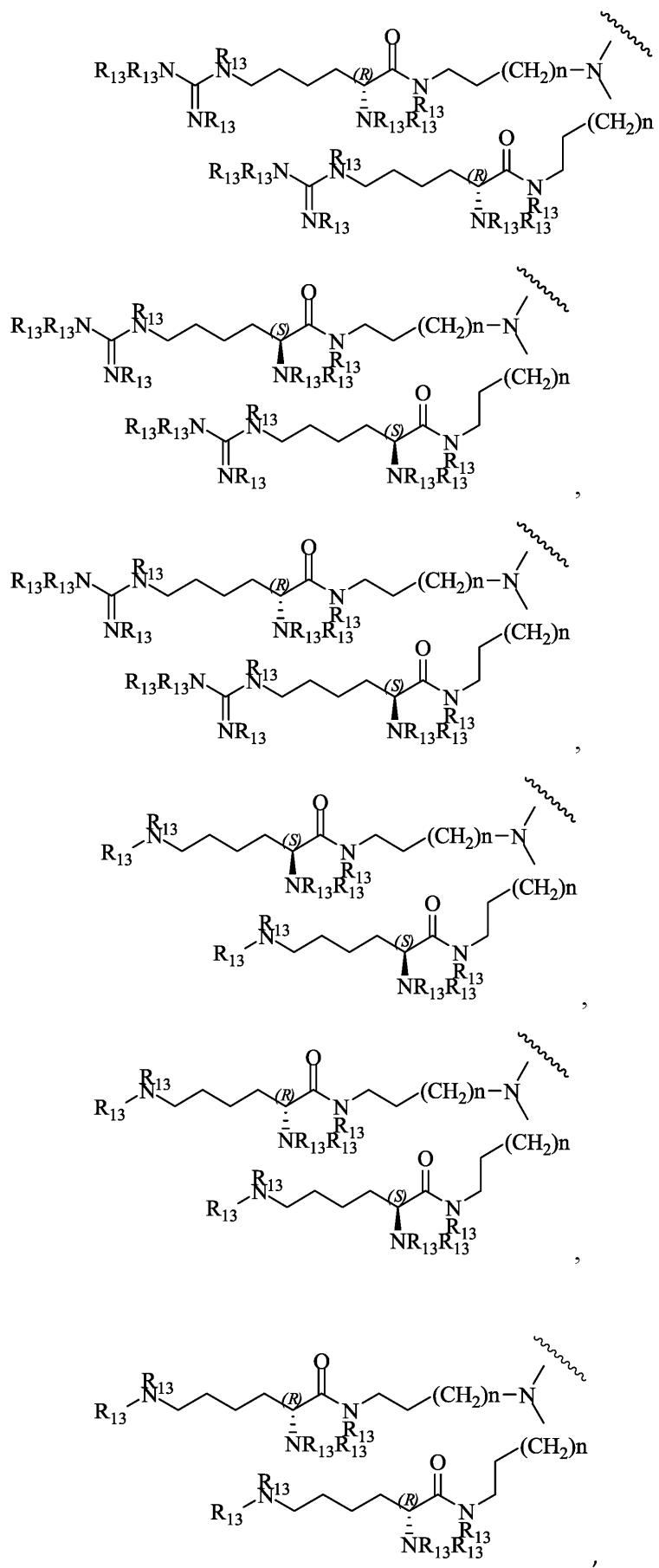
各  $n$  は、独立して、0～7 の整数であり；

各  $-Het-$  は、独立して、 $-N(R^7)$ 、 $-N(R^{10})$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NH_2SO_2-$ 、 $-NR^7CO-$ 、 $-CONR^7$ 、 $-N(R^{13})$ 、 $-SO_2NR^{13}$ 、 $-NR^{13}CO$ 、又は $-CONR^{13}$ であり；

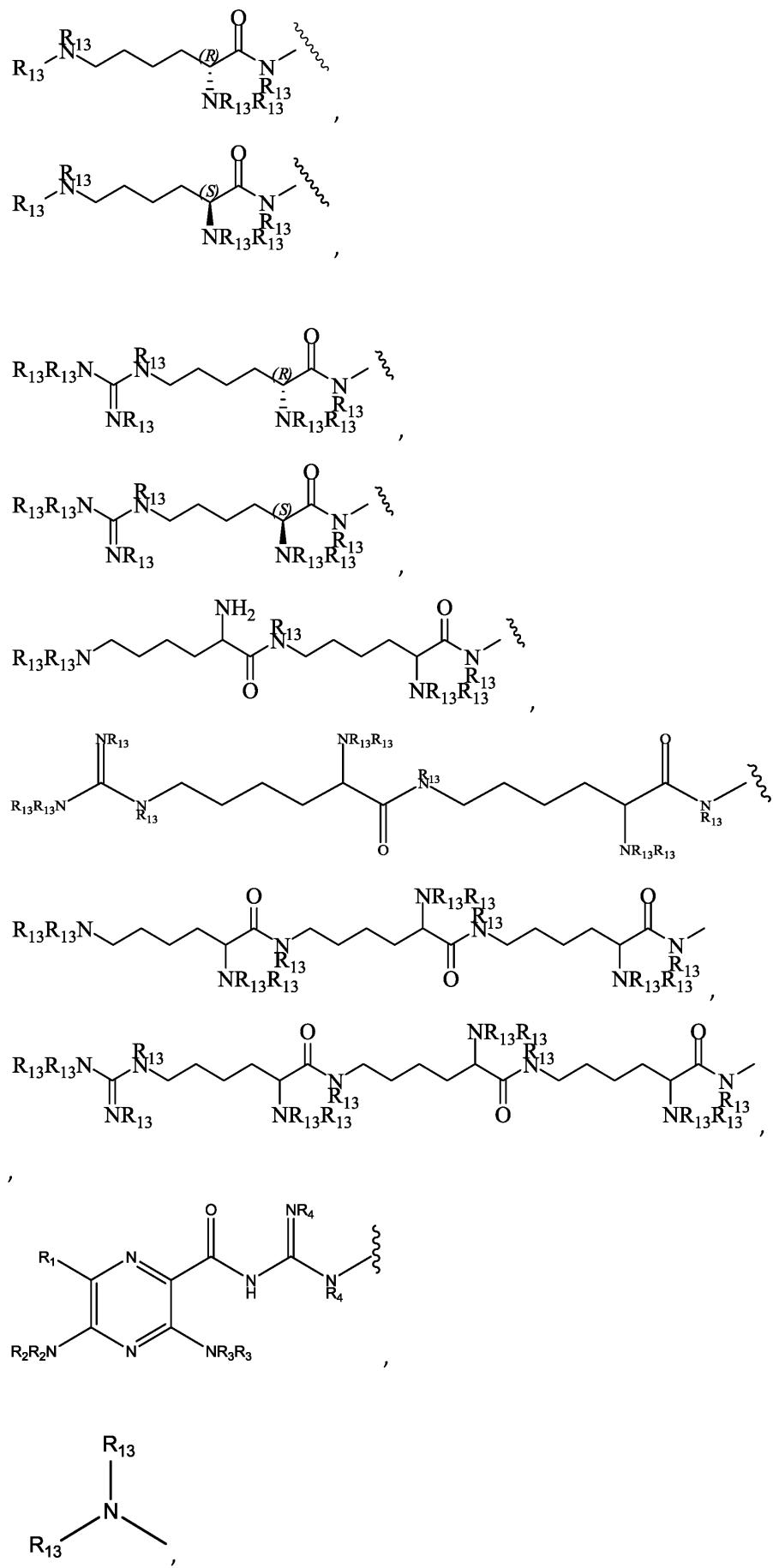
各連結は、独立して、 $-O-$ 、 $-CH_2_n-$ 、 $-O(CH_2)_m-$ 、 $-NR^{13}-C(=O)-NR^{13}-$ 、 $-NR^{13}-C(=O)-CH_2_m-$ 、 $-CH_2_n-(Z)_g-CH_2_n-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^7-$ 、 $-SO_2NR^{10}-$ 、又は $-Het-$  であり；

各  $CAP$  は、独立して、

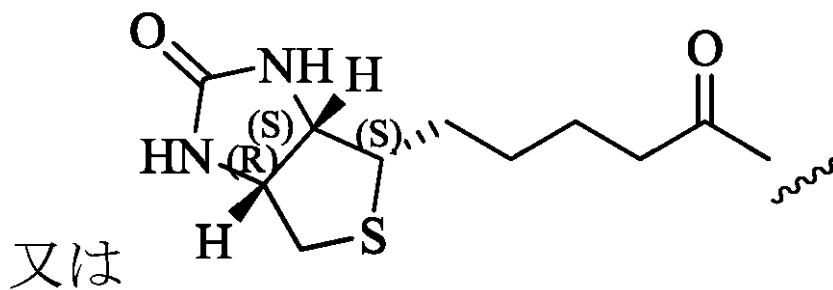
【化 4 - 1】



【化 4 - 2】



## 【化4-3】



であり；

ただし、任意の - C H O R <sup>8</sup> - 又は - C H <sub>2</sub> O R <sup>8</sup> 基が互いにに対して 1, 2 - 又は 1, 3 - 位に位置する場合、 R <sup>8</sup> 基は、任意選択により、一緒になって、環式一置換又は二置換 1, 3 - ジオキサン又は 1, 3 - ジオキソランを形成してもよい) により表される化合物；

ならびにそのラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体、多形体、擬似多形体及び薬学的に許容される塩。

## 【請求項2】

粘膜表面から粘液を液化させる方法であって、  
有効量の請求項1に記載の化合物を、対象の粘膜表面に投与する工程を含む方法。

## 【請求項3】

慢性気管支炎を処置する、気管支拡張症を処置する、囊胞性線維症を処置する、慢性閉塞性肺疾患を処置する、喘息を処置する、肺線維症を処置する、副鼻腔炎を処置する、瞼の乾燥を処置する、ドライアイを処置する、目の湿潤を促進する、角膜の湿潤を促進する、粘膜表面における粘液排除を促進する、シェーグレン病を処置する、遠位腸閉塞症候群を処置する、乾燥肌を処置する、食道炎を処置する、口の乾燥を処置する、鼻の脱水症を処置する、人工呼吸器誘発性肺炎を処置する、喘息を処置する、原発性線毛運動障害を処置する、中耳炎を処置する、診断目的のために痰を誘発する、シスチン症を処置する、肺気腫を処置する、肺炎を処置する、便秘を処置する、慢性憩室炎を処置する、及び／又は鼻副鼻腔炎を処置する方法であって、

有効量の請求項1に記載の化合物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法。

## 【請求項4】

眼漏の存在を特徴とする眼疾患を処置する方法であって、有効量の請求項1に記載の化合物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法。

## 【請求項5】

眼疾患が、眼瞼炎、アレルギー、結膜炎、角膜潰瘍、トラコーマ、先天性単純ヘルペス、角膜剥離、眼瞼外反、眼瞼疾患、淋菌性結膜炎、ヘルペス性角膜炎、眼炎、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群からなる群から選択される1つ又は複数の状態である、請求項4に記載の方法。

## 【請求項6】

粘液線毛排除及び粘膜湿潤の増加により和らげられた疾患を処置する方法であって、粘液線毛排除及び粘膜湿潤の増加を必要とする対象に、有効量のオスモライト及び請求項1に記載の化合物を投与する工程を含む方法。

## 【請求項7】

疾患が、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺線維症、囊胞性線維症、喘息、副鼻腔炎、瞼の乾燥、ドライアイ、シェーグレン疾患、遠位腸閉塞症候群、乾燥肌、食道炎、口の乾燥(口内乾燥)、鼻の脱水症、喘息、原発性線毛運動障害、中耳炎、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、肺炎、憩室炎、鼻副鼻腔炎、及び空気感染症からなる群から選択される1つ又は複

数の状態である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

化合物が、オスモライトの投与に先立って投与される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

化合物が、オスモライトの投与と同時に投与される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

化合物が、オスモライトの投与の後に投与される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 11】

オスモライトが、高張食塩水又はマンニトールである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 12】

オスモライトが、呼吸可能なサイズの微粉化粒子として送達される塩化ナトリウムである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 13】

有効量のオスモライト及び式 (I a) ~ (I d) の化合物が、鼻腔又は肺気道に製剤を送達することができるデバイスを使用して、エアロゾル化により投与され、エアロゾルは、呼吸可能なサイズである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 14】

(a) 請求項 1 に記載の化合物及び (b) 浸透圧的に活性な化合物を含む組成物。

【請求項 15】

痰を誘発する方法であって、粘液線毛排除及び粘膜湿潤の増加を必要とする対象に、有効量のオスモライト及び請求項 1 に記載の化合物を投与する工程を含む方法。

【請求項 16】

病原体により引き起こされる疾患又は状態に対する、予防的、曝露後予防的、防止的又は治療的処置の方法であって、粘液線毛排除及び粘膜湿潤の増加を必要とする対象に、有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する工程を含む方法。

【請求項 17】

病原体が、炭疽菌又はペストである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

必要とするヒトにおいて、放射性核種を含有する呼吸可能なエアロゾルにより引き起こされる呼吸気管及び / 又は他の身体器官への確定的健康影響を防止、軽減及び / 又は処置するための方法であって、有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を前記ヒトに投与する工程を含む方法。

【請求項 19】

請求項 1 に記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 20】

治療薬剤の粘液貫通を改善するための方法であって、有効量の請求項 1 に記載の化合物及び第 2 の治療薬剤を投与する工程を含む方法。

【請求項 21】

治療薬剤が、オスモライト、ナトリウムチャネル遮断薬、分泌促進物質、気管支拡張剤、抗感染症薬、抗炎症薬、又は遺伝子担体である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

粘膜炎症を減少させるための方法であって、有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する工程を含む方法。

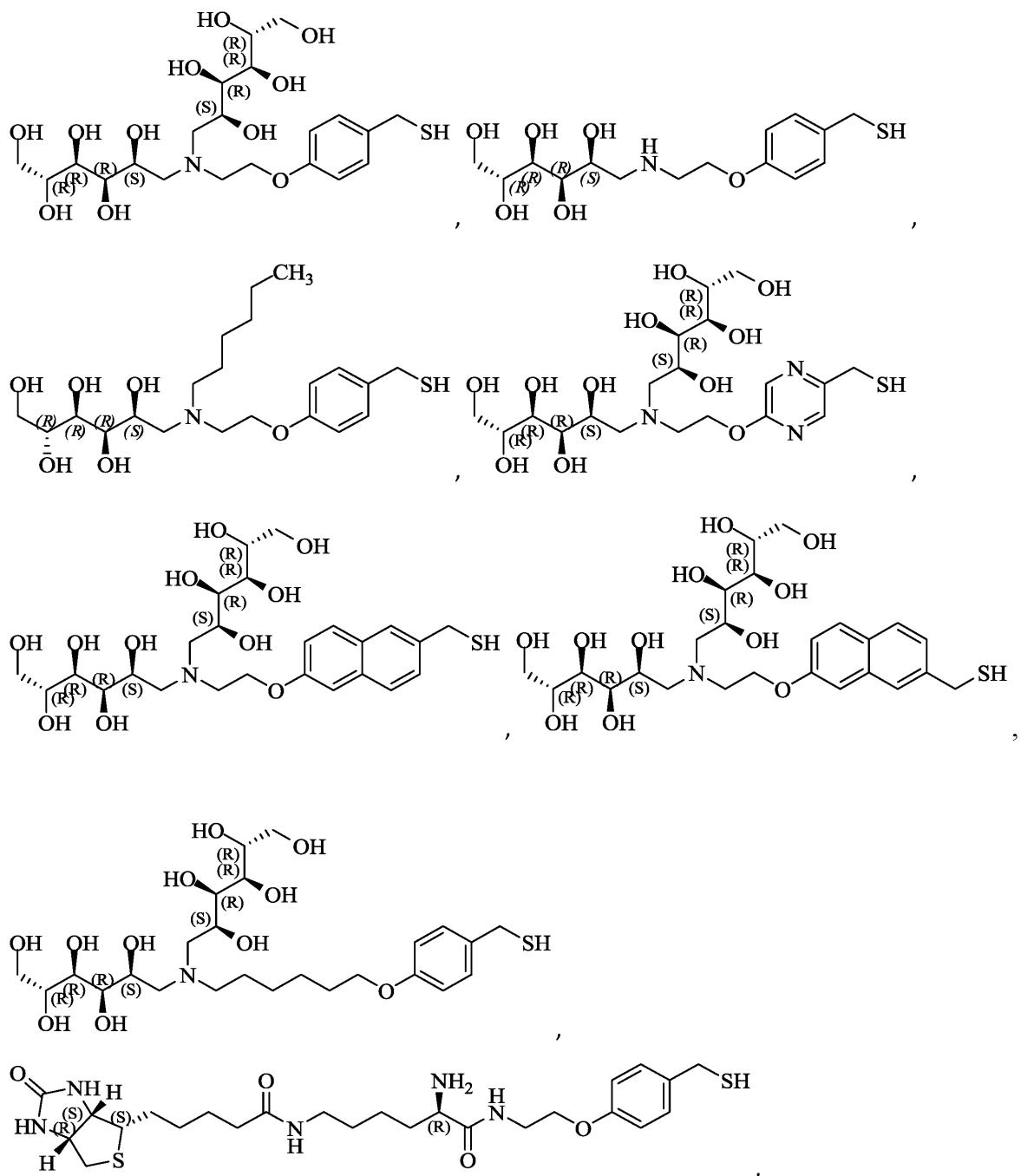
【請求項 23】

粘膜酸素フリーラジカルを減少させるための方法であって、有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する工程を含む方法。

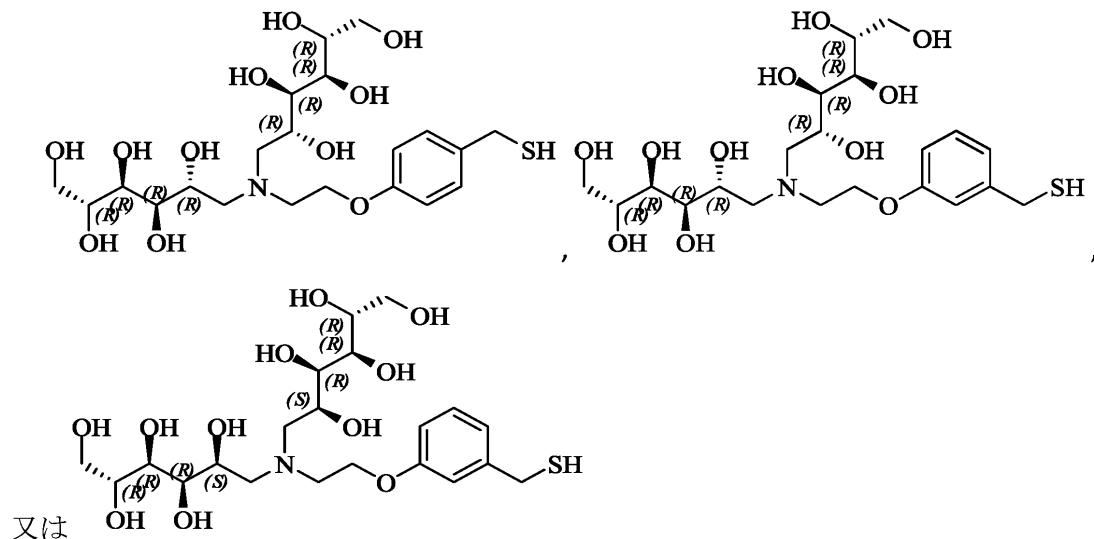
【請求項 24】

式 :

【化 5 - 1】



## 【化 5 - 2】



により表される、請求項 1 に記載の化合物。

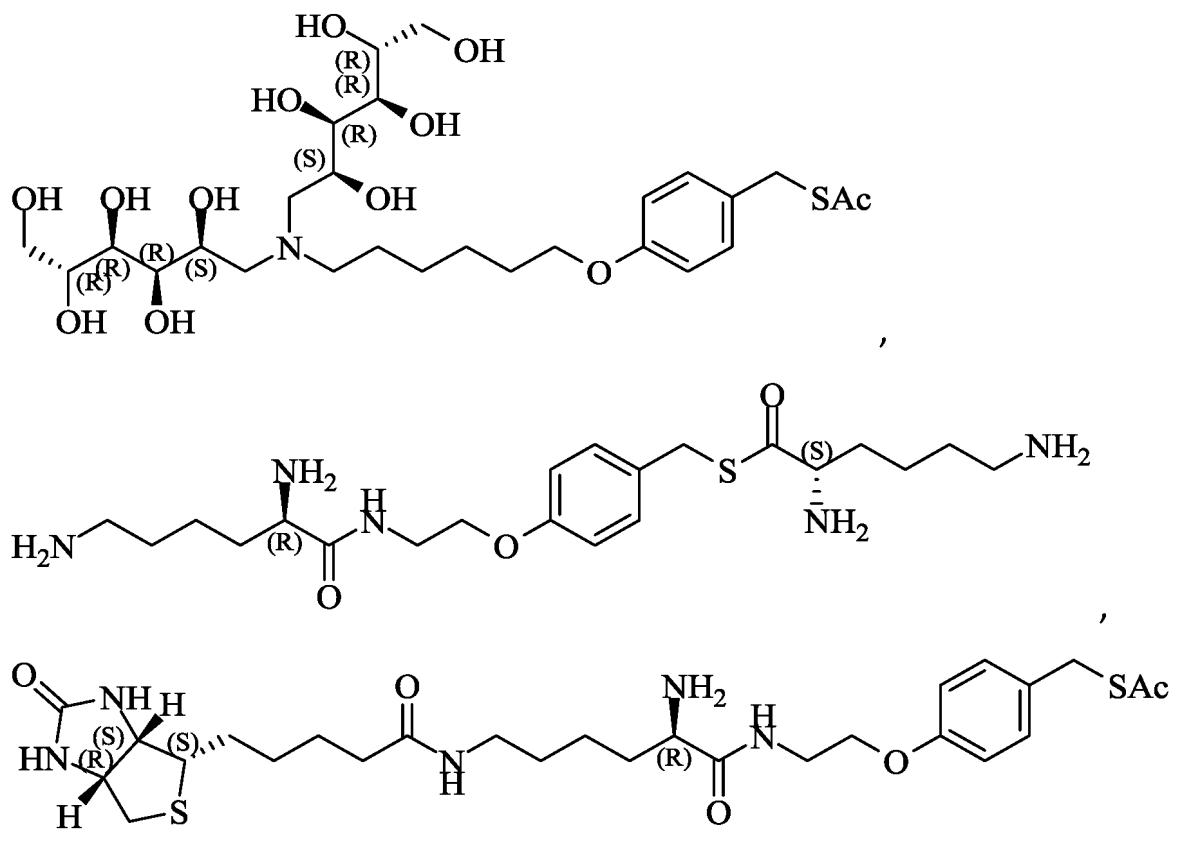
## 【請求項 2 5】

塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル (fumaryl) 酸、グルコン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パルミチン酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ポリガラクツロン酸、マロン酸、スルホサリチル酸、グリコール酸、2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエート、パモエート、サリチル酸、ステアリン酸、フタル酸、マンデル酸、及び乳酸からなる群から選択される無機酸又は有機酸の酸付加塩である、請求項 1 に記載の化合物。

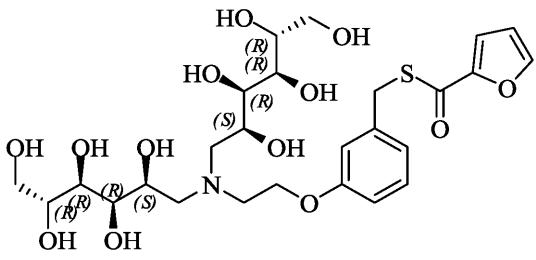
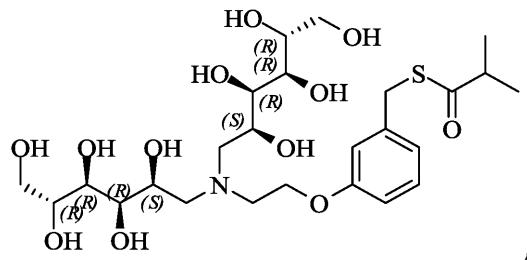
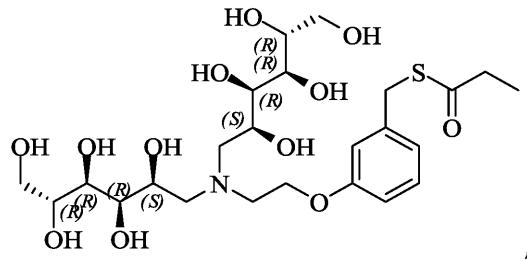
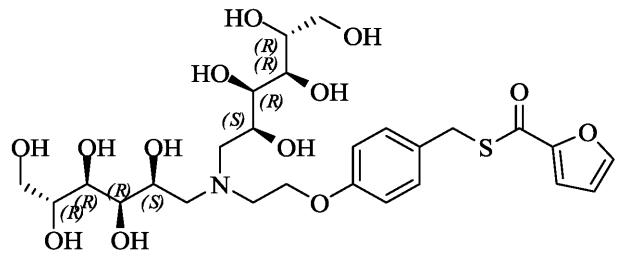
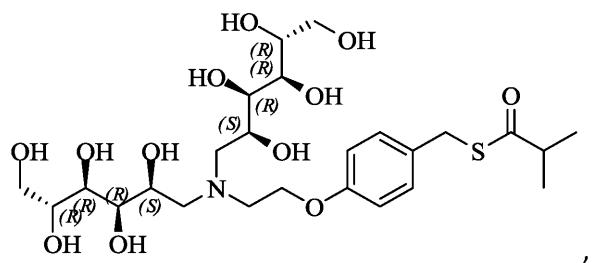
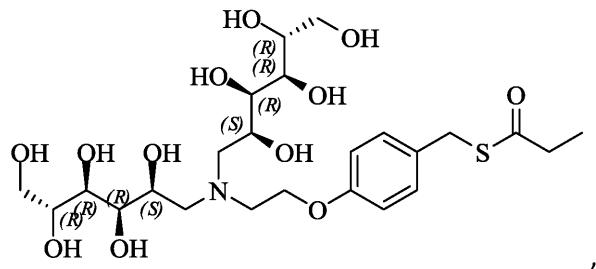
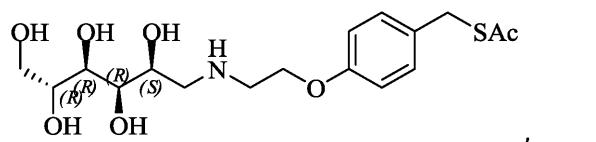
## 【請求項 2 6】

式：

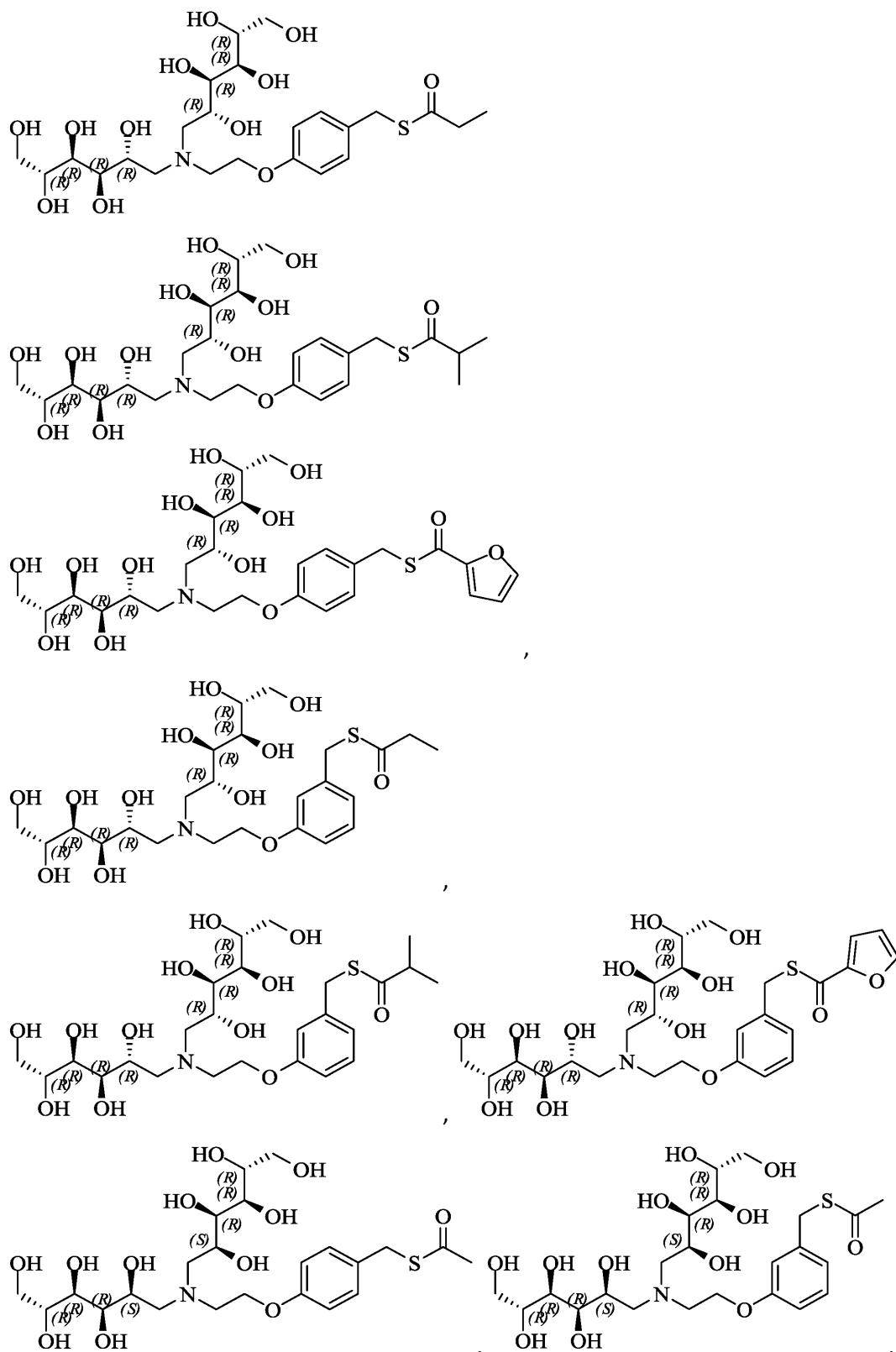
【化 6 - 1】



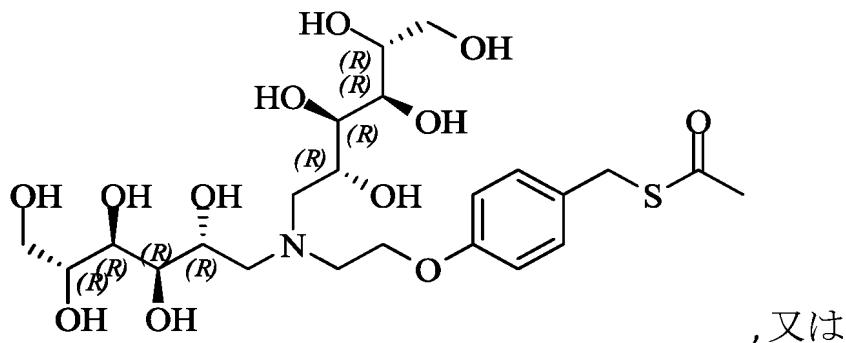
【化 6 - 2】



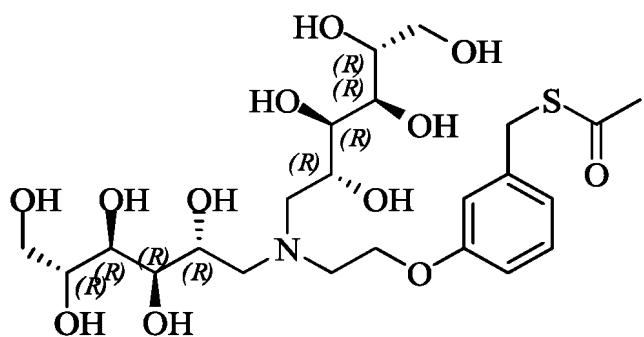
【化 6 - 3】



【化 6 - 4】



, 又は



により表されるプロドラッグ化合物。